

1

明 細 書

慢性閉塞性肺疾患治療剤及びそれを用いた慢性閉塞性肺疾患の治療方法

技術分野

本発明は、慢性閉塞性肺疾患の治療に有効である 7-アミノキノリノン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分として含有する慢性閉塞性肺疾患治療剤及びそれを用いた慢性閉塞性肺疾患の治療方法に関する。

背景技術

従来、キノリノン誘導体に関しては、3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノン、8-メトキシ-3-メトキシ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2 (1H)-キノリノンなどの一般的なものが知られている（例えば、非特許文献1：「ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー 22、1087-1088ページ、1985年 (J. Heterocyclic Chem., 22, 1985)」参照）。しかし、かかる文献では、これらの化合物が特定の治療剤として有用であることについて何等記載されていない。

また、3位及び4位の炭素に直接酸素が結合し、7位にアミノ基を有するキノリノン誘導体も知られている（例えば特許文献1：米国特許5942521号明細書及び特許文献2：米国特許6136822号明細書参照）。これらの文献では、アミノ基を有するキノリノン誘導体が抗アレルギー作用及び喘息治療作用について検討されているものの、抗原抗体反応を介さない慢性閉塞性肺疾患という特異的な症状に対する治療作用については検討されておらず、かかるキノリノン誘導体が慢性閉塞性肺疾患治療剤として有効であることについては一切知られていない。

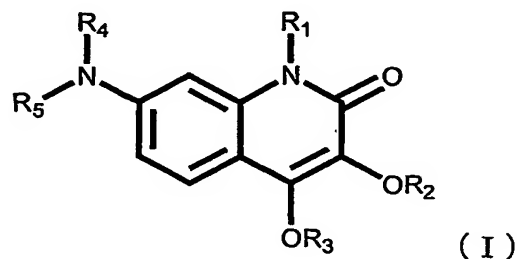
本発明が解決しようとする課題は、安全性が高く、慢性閉塞性肺疾患に対して有効で、しかも極めて優れた薬効を示す慢性閉塞性肺疾患治療剤、及びそれを用いた慢性閉塞性肺疾患の治療方法を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは、上記の課題を達成する為に、多数の化合物を合成し、その薬効及び安全性を評価した結果、特定なアミノキノリノン誘導体が慢性閉塞性肺疾患治療剤として極めて有用であることを見出し、本発明を完成させるに至った。

即ち、本発明は、

一般式 (I)



(式中、 R_1 は水素原子、又はアルキル基であり、 R_2 と R_3 は、各々水素原子、アシル基、アルキル基、又はアルケニル基から選ばれる基であり、 R_4 と R_5 は、各々、水素原子、アシル基、アルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基から選ばれる基である。)で表される7-アミノキノリノン誘導体、及び、その生理学的に許容される塩の少なくとも一方を有効成分とする慢性閉塞性肺疾患治療剤に関する。

即ち、本発明は、慢性閉塞性肺疾患を治療するための、かかる7-アミノキノリノン誘導体、及び、その生理学的に許容される塩の少なくとも一方の使用に関するものである。

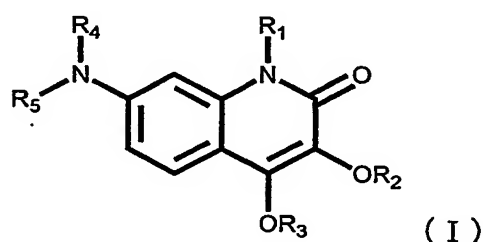
また、本発明は、慢性閉塞性肺疾患が、慢性気管支炎、肺気腫であることを特徴とする上記一般式 (1) の7-アミノキノリノン誘導体、及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする慢性閉塞性肺疾患治療剤に関する。即ち、本発明は、慢性気管支炎及び肺気腫を治療するための、かかる7-アミノキノリノン誘導体、及び、その生理学的に許容される塩の少なくとも一方の使用に関するものである。

さらに、本発明は、上記7-アミノキノリノン誘導体、及びその生理学的に許容される塩を用いる慢性閉塞性肺疾患の治療方法に関する。

本発明によれば、特定な7-アミノキノリノン誘導体、及びその生理学的に許容される塩の少なくとも一方を有効成分とすることにより安全性が高く、しかも慢性閉塞性肺疾患に対して極めて優れた薬効を示す慢性閉塞性肺疾患治療剤を提供することができるものである。即ち、本発明では、上記7-アミノキノリノン誘導体、及び、その生理学的に許容される塩の少なくとも一方が慢性閉塞性肺疾患の治療に有効である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の一般式 (I)



で示される7-アミノキノリノン誘導体における R_1 は水素原子又はアルキル基である。 R_1 でのアルキル基は、直鎖状でも枝分かれしたアルキル基でも良い。

具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 s -ブチル基、 n -ペンチル基、ヘキシル基、オクチル基、デシル基等が挙げられ、好ましくは炭素数1~10、より好ましくは炭素数1~8のアルキル基が挙げられる。

一般式(I)の R_2 と R_3 は水素原子、アシル基、アルキル基又はアルケニル基である。アシル基の例としては、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等で表されるアルカノイル基、ベンゾイル基等が挙げられる。ベンゾイル基は置換基を有しても良く、例えば、 p -ヒドロキシベンゾイル基、 p -メトキシベンゾイル基、2,4-ジヒドロキシベンゾイル基、2,4-ジメトキシベンゾイル基等が挙げられる。好ましくはアルカノイル基であり、特に好ましくはアセチル基である。

R_2 と R_3 のアルキル基の例としては、直鎖状でも枝分かれしたアルキル基でも良く、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル

基、s-ブチル基、n-ペンチル基、ヘキシル基、オクチル基、デシル基等が挙げられ、好ましくは炭素数1~10、より好ましくは炭素数1~8のアルキル基が挙げられる。

R_2 と R_3 のアルケニル基の例としては、直鎖状でも枝分かれしたアルケニル基でも良く、例えばビニル基、プロペニル基、ヘキセニル基、オクテニル基、プレニル基、ゲラニル基等が挙げられ、好ましくは炭素数2~10のアルケニル基が挙げられる。

また、一般式(I)において、 R_4 と R_5 は同一もしくは異なって、水素原子、アシル基、アルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基である。アシル基の例としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等で表されるアルカノイル基、ベンゾイル基、置換されたベンゾイル基、もしくは置換されていても良いシンナモイル基である。

置換されたベンゾイル基は、例えば、p-ヒドロキシベンゾイル基、p-メトキシベンゾイル基、2,4-ジヒドロキシベンゾイル基、2,4-ジメトキシベンゾイル基等であり、置換されていても良いシンナモイル基は、例えば、シンナモイル基、2-ヒドロキシシンナモイル基、3-ヒドロキシシンナモイル基、4-ヒドロキシシンナモイル基、3,4-ジヒドロキシシンナモイル基、4-ヒドロキシ-3-メトキシシンナモイル基、3-ヒドロキシ-4-メトキシシンナモイル基、3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル基等が挙げられる。好ましくは置換されていてもよいシンナモイル基が挙げられる。

一般式(I)の R_4 と R_5 のアルキル基としては、直鎖状でも枝分かれしたアルキル基でも良く、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、n-ペンチル基、ヘキシル基、オクチル基、デシル基等が挙げられ、好ましくは炭素数1~10のアルキル基が挙げられ、より好ましくは炭素数1~8のアルキル基が挙げられる。

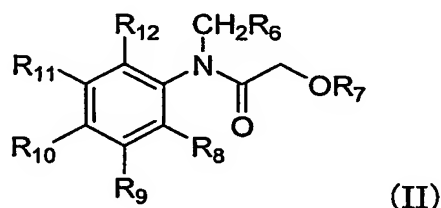
R_4 と R_5 のアルケニル基としては、直鎖状でも枝分かれしたアルケニル基でも良く、例えばビニル基、プロペニル基、ヘキセニル基、オクテニル基、プレニル基、ゲラニル基等が挙げられ、好ましくは炭素数2~10のアルケニル基が挙げられる。

R_4 と R_5 のアラルキル基の例としては、ベンジル基、置換されたベンジル基(例えば、p-メトキシベンジル基、p-ヒドロキシベンジル基等)のアラルキル基が挙げられる。本発明は、一般式(I)で示される7-アミノキノリノン誘導体の R_4 と R_5 の置換基が同一の置換基である7-アミノキノリノン誘導体も、上述の群から選択された置換基の異なる組み合わせからなる7-アミノキノリノン誘導体をも含む。

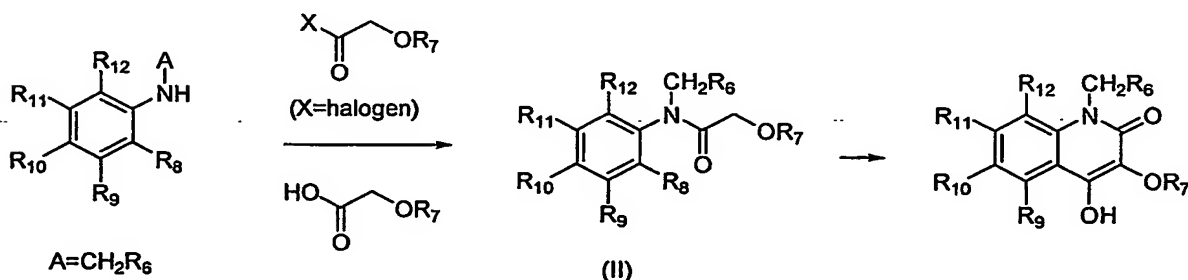
本発明の慢性閉塞性肺疾患治療剤の有効成分である7-アミノキノリノン誘導体の製造は、目的とする7-アミノキノリノン誘導体によって、適宜好ましい製造法を選択して行うことが可能であるが、例えば特許第2943725号公報、或いは米国特許6136822号公報に記載された製造法によって行うことが出来る。

一例として、米国特許6136822号公報による方法を説明する。

一般式(II)



で表されるアミド誘導体と塩基性物質とを反応させ、次式のように分子内環化反応を行う。



(式中、 R_6 は水素原子、アルキル基、水酸基を有するアルキル基、アルケニル基、又はアリール基であり、 R_7 はアルキル基、アルケニル基、アリール基、又はアラルキル基であり、 R_8 は反応性カルボキシル基であり、 R_9 、 R_{10} 及び R_{12}

は、水素原子であり、 R_{11} は、 $R_{13}R_{14}N$ -(ここで、 R_{13} と R_{14} は各々独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、又はアシル基を表わす)を表わす。

上記塩基性物質としては、例えば、アルカリ金属、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ土類金属アルコキシド、アルカリ金属水素化物、アルカリ土類金属水素化物、アルカリ金属アミド等の種々の化合物を挙げることが出来る。

例えば、アルカリ金属としては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属を、アルカリ金属アルコキシドとしては、メトキシナトリウム、エトキシナトリウム、*t*-ブトキシナトリウム、*t*-ブトキシカリウム等の塩基性物質を、アルカリ土類金属アルコキシドとしては、メトキシマグネシウム、エトキシマグネシウム、*t*-ブトキシマグネシウム、メトキシカルシウム、エトキシカルシウム、*t*-ブトキシカルシウム、メトキシバリウム、エトキシバリウム、*t*-ブトキシバリウム等を挙げることが出来る。

また、アルカリ金属水素化物としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物を、アルカリ土類金属水素化物としては、水素化カルシウム等のアルカリ土類金属水素化物を挙げることが出来る。更に、アルカリ金属アミドとしては、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド等を挙げることが出来る。

また、環化反応に必要な塩基性物質の量は、通常、反応させるアミド誘導体に対し、1～5倍モル用いることが出来るが、2～3倍モルが好ましい。例えば、塩基性物質として水素化ナトリウム、或いは*t*-ブトキシカリウム、もしくはリチウムジイソプロピルアミドを用いた場合には、アミド誘導体に対して、通常2倍モル用いれば十分である。

上記の7-アミノキノリノン誘導体の製造方法における反応は、反応を阻害しない有機溶媒中で行う。その際の有機溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*t*-ブタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロ

フラン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等のアミド系溶媒が挙げられる。

用いる塩基性物質の種類により、好ましい有機溶媒も異なるが、例えば、アルカリ金属アルコキシドの場合には、一般にアルコール系溶媒が好ましく、アルカリ金属アミドであるリチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミドを用いる際には、アンモニアを溶媒として用いることが出来る。

反応温度は、用いる塩基性物質、並びに反応溶媒の種類によっても異なるが、一般に -80°C ～ 100°C 、好ましくは、 -50°C ～ 50°C であり、反応時間は、通常1～5時間である。

こうして得られた、本発明の一般式(I)で示される7-アミノキノリノン誘導体の具体例としては、例えば下記の表1～17に示す化合物が挙げられる。

表 1

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1	H	アセチル	メチル	H	H
2	H	アセチル	ブチル	H	H
3	H	アセチル	ヘキシル	H	H
4	H	アセチル	3-メチル-2-ブチニル	H	H
5	H	アセチル	ケラニル	H	H
6	H	アセチル	H	H	H
7	H	ホルミル	メチル	H	H
8	H	ホルミル	ブチル	H	H
9	H	ホルミル	ヘキシル	H	H
10	H	ホルミル	3-メチル-2-ブチニル	H	H
11	H	ホルミル	ケラニル	H	H
12	H	ホルミル	H	H	H
13	H	メチル	メチル	H	H
14	H	メチル	ブチル	H	H
15	H	メチル	ヘキシル	H	H
16	H	メチル	3-メチル-2-ブチニル	H	H
17	H	メチル	ケラニル	H	H
18	H	メチル	H	H	H
19	H	イソブチル	H	H	H
20	H	ブチル	H	H	H
21	H	ヘキシル	H	H	H
22	H	2-メチル-ヘキシル	H	H	H
23	H	オクチル	H	H	H
24	H	2-ブチル	H	H	H
25	H	ケラニル	H	H	H
26	H	H	H	H	H
27	H	H	メチル	H	H
28	H	H	ブチル	H	H
29	H	H	ヘキシル	H	H
30	H	H	3-メチル-2-ブチニル	H	H
31	H	H	ケラニル	H	H
32	メチル	アセチル	メチル	H	H
33	メチル	アセチル	エチル	H	H
34	メチル	アセチル	ブチル	H	H
35	メチル	アセチル	ヘキシル	H	H
36	メチル	アセチル	3-メチル-2-ブチニル	H	H
37	メチル	アセチル	ケラニル	H	H
38	メチル	アセチル	H	H	H
39	メチル	ホルミル	メチル	H	H
40	メチル	ホルミル	ブチル	H	H

表 2

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
41	メチル	ホルミル	ヘキシル	H	H
42	メチル	ホルミル	3-メチル-2-ブテニル	H	H
43	メチル	ホルミル	ケラニル	H	H
44	メチル	ホルミル	H	H	H
45	メチル	メチル	メチル	H	H
46	メチル	メチル	ブチル	H	H
47	メチル	メチル	ヘキシル	H	H
48	メチル	メチル	3-メチル-2-ブテニル	H	H
49	メチル	メチル	ケラニル	H	H
50	メチル	メチル	H	H	H
51	メチル	イソブチル	H	H	H
52	メチル	ブチル	H	H	H
53	メチル	ヘキシル	H	H	H
54	メチル	2-メチル-ペンチル	H	H	H
55	メチル	オクチル	H	H	H
56	メチル	2-ブチル	H	H	H
57	メチル	ケラニル	H	H	H
58	メチル	H	メチル	H	H
59	メチル	H	ブチル	H	H
60	メチル	H	ヘキシル	H	H
61	メチル	H	3-メチル-2-ブテニル	H	H
62	メチル	H	ケラニル	H	H
63	メチル	H	H	H	H
64	エチル	アセチル	メチル	H	H
65	エチル	アセチル	エチル	H	H
66	エチル	アセチル	ブチル	H	H
67	エチル	アセチル	ヘキシル	H	H
68	エチル	アセチル	3-メチル-2-ブテニル	H	H
69	エチル	アセチル	ケラニル	H	H
70	エチル	アセチル	H	H	H
71	エチル	ホルミル	メチル	H	H
72	エチル	ホルミル	ブチル	H	H
73	エチル	ホルミル	ヘキシル	H	H
74	エチル	ホルミル	3-メチル-2-ブテニル	H	H
75	エチル	ホルミル	ケラニル	H	H
76	エチル	ホルミル	H	H	H
77	エチル	メチル	メチル	H	H
78	エチル	メチル	ブチル	H	H
79	エチル	メチル	ヘキシル	H	H
80	エチル	メチル	3-メチル-2-ブテニル	H	H

表 3

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
81	エチル	メチル	ケラニル	H	H
82	エチル	メチル	H	H	H
83	エチル	イソプロピル	H	H	H
84	エチル	ブチル	H	H	H
85	エチル	ヘキシル	H	H	H
86	エチル	2-メチルヘンチル	H	H	H
87	エチル	オクチル	H	H	H
88	エチル	2-プロピニル	H	H	H
89	エチル	ケラニル	H	H	H
90	エチル	H	メチル	H	H
91	エチル	H	ブチル	H	H
92	エチル	H	ヘキシル	H	H
93	エチル	H	3-メチル-2-ブテニル	H	H
94	エチル	H	ケラニル	H	H
95	エチル	H	H	H	H
96	プロピル	H	メチル	H	H
97	プロピル	H	プロピル	H	H
98	プロピル	H	ブチル	H	H
99	プロピル	H	デシル	H	H
100	ブチル	アセチル	メチル	H	H
101	ブチル	アセチル	エチル	H	H
102	ブチル	アセチル	ブチル	H	H
103	ブチル	アセチル	ヘキシル	H	H
104	ブチル	アセチル	3-メチル-2-ブテニル	H	H
105	ブチル	アセチル	ケラニル	H	H
106	ブチル	アセチル	H	H	H
107	ブチル	ホルミル	メチル	H	H
108	ブチル	ホルミル	ブチル	H	H
109	ブチル	ホルミル	ヘキシル	H	H
110	ブチル	ホルミル	3-メチル-2-ブテニル	H	H
111	ブチル	ホルミル	ケラニル	H	H
112	ブチル	ホルミル	H	H	H
113	ブチル	メチル	メチル	H	H
114	ブチル	メチル	ブチル	H	H
115	ブチル	メチル	H	H	H
116	ブチル	イソプロピル	H	H	H
117	ブチル	ブチル	H	H	H
118	ブチル	ヘキシル	H	H	H
119	ブチル	2-メチルヘンチル	H	H	H
120	ブチル	オクチル	H	H	H

表 4

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
121	ブチル	2-プロピル	H	H	H
122	ブチル	ゲラニル	H	H	H
123	ブチル	H	メチル	H	H
124	ブチル	H	ブチル	H	H
125	ブチル	H	ヘキシル	H	H
126	ブチル	H	3-メチル-2-ブチニル	H	H
127	ブチル	H	ゲラニル	H	H
128	ブチル	H	H	H	H
129	ヘキシル	アセチル	メチル	H	H
130	ヘキシル	アセチル	エチル	H	H
131	ヘキシル	アセチル	ブチル	H	H
132	ヘキシル	アセチル	ヘキシル	H	H
133	ヘキシル	アセチル	3-メチル-2-ブチニル	H	H
134	ヘキシル	アセチル	ゲラニル	H	H
135	ヘキシル	アセチル	H	H	H
136	ヘキシル	ホルミル	メチル	H	H
137	ヘキシル	ホルミル	ブチル	H	H
138	ヘキシル	ホルミル	ヘキシル	H	H
139	ヘキシル	ホルミル	3-メチル-2-ブチニル	H	H
140	ヘキシル	ホルミル	ゲラニル	H	H
141	ヘキシル	ホルミル	H	H	H
142	ヘキシル	メチル	メチル	H	H
143	ヘキシル	メチル	ブチル	H	H
144	ヘキシル	メチル	H	H	H
145	ヘキシル	イソプロピル	H	H	H
146	ヘキシル	ブチル	H	H	H
147	ヘキシル	ヘキシル	H	H	H
148	ヘキシル	2-メチル-ペンチル	H	H	H
149	ヘキシル	オクチル	H	H	H
150	ヘキシル	2-プロピル	H	H	H
151	ヘキシル	ゲラニル	H	H	H
152	ヘキシル	H	メチル	H	H
153	ヘキシル	H	ブチル	H	H
154	ヘキシル	H	ヘキシル	H	H
155	ヘキシル	H	3-メチル-2-ブチニル	H	H
156	ヘキシル	H	ゲラニル	H	H
157	ヘキシル	H	H	H	H
158	オクチル	アセチル	メチル	H	H
159	オクチル	アセチル	エチル	H	H
160	オクチル	アセチル	ブチル	H	H

表 5

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
161	オクチル	アセチル	ヘキシル	H	H
162	オクチル	アセチル	3-メチル-2-ブテニル	H	H
163	オクチル	アセチル	ゲラニル	H	H
164	オクチル	アセチル	H	H	H
165	オクチル	ホルミル	メチル	H	H
166	オクチル	ホルミル	ブチル	H	H
167	オクチル	ホルミル	ヘキシル	H	H
168	オクチル	ホルミル	3-メチル-2-ブテニル	H	H
169	オクチル	ホルミル	ゲラニル	H	H
170	オクチル	ホルミル	H	H	H
171	オクチル	メチル	メチル	H	H
172	オクチル	メチル	ブチル	H	H
173	オクチル	メチル	H	H	H
174	オクチル	イソブロピル	H	H	H
175	オクチル	ブチル	H	H	H
176	オクチル	ヘキシル	H	H	H
177	オクチル	2-メチルヘンチル	H	H	H
178	オクチル	オクチル	H	H	H
179	オクチル	2-ブロペニル	H	H	H
180	オクチル	ゲラニル	H	H	H
181	オクチル	H	メチル	H	H
182	オクチル	H	ブチル	H	H
183	オクチル	H	ヘキシル	H	H
184	オクチル	H	3-メチル-2-ブテニル	H	H
185	オクチル	H	ゲラニル	H	H
186	オクチル	H	H	H	H
187	H	アセチル	メチル	H	ヘキシル
188	H	アセチル	ブチル	H	ヘキシル
189	H	アセチル	ヘキシル	H	ヘキシル
190	H	アセチル	3-メチル-2-ブテニル	H	ヘキシル
191	H	アセチル	ゲラニル	H	ヘキシル
192	H	アセチル	H	H	ヘキシル
193	H	ホルミル	メチル	H	ヘキシル
194	H	ホルミル	ブチル	H	ヘキシル
195	H	ホルミル	ヘキシル	H	ヘキシル
196	H	ホルミル	3-メチル-2-ブテニル	H	ヘキシル
197	H	ホルミル	ゲラニル	H	ヘキシル
198	H	ホルミル	H	H	ヘキシル
199	H	メチル	メチル	H	ヘキシル
200	H	メチル	ブチル	H	ヘキシル

表 6

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
201	H	メチル	ヘキシル	H	ヘキシル
202	H	メチル	3-メチル-2-プロпениル	H	ヘキシル
203	H	メチル	ケラニル	H	ヘキシル
204	H	メチル	H	H	ヘキシル
205	H	イソプロピル	H	H	ヘキシル
206	H	ブチル	H	H	ヘキシル
207	H	ヘキシル	H	H	ヘキシル
208	H	2-メチルヘンチル	H	H	ヘキシル
209	H	オクチル	H	H	ヘキシル
210	H	2-プロペニル	H	H	ヘキシル
211	H	ケラニルオキシ	H	H	オクチル
212	H	H	H	H	オクチル
213	H	H	メチル	H	オクチル
214	H	H	ブチル	H	オクチル
215	H	H	ヘキシル	H	オクチル
216	H	H	3-メチル-2-プロпениル	H	オクチル
217	H	H	ケラニル	H	オクチル
218	メチル	アセチル	メチル	H	エチル
219	メチル	アセチル	エチル	H	エチル
220	メチル	アセチル	ブチル	H	エチル
221	メチル	アセチル	ヘキシル	H	エチル
222	メチル	アセチル	3-メチル-2-プロпениル	H	エチル
223	メチル	アセチル	ケラニル	H	エチル
224	メチル	アセチル	H	H	エチル
225	メチル	ホルミル	メチル	H	エチル
226	メチル	ホルミル	ブチル	H	エチル
227	メチル	ホルミル	ヘキシル	H	エチル
228	メチル	ホルミル	3-メチル-2-プロпениル	H	エチル
229	メチル	ホルミル	ケラニル	H	エチル
230	メチル	ホルミル	H	H	エチル
231	メチル	メチル	メチル	H	エチル
232	メチル	メチル	ブチル	H	エチル
233	メチル	メチル	ヘキシル	H	エチル
234	メチル	メチル	3-メチル-2-プロпениル	H	エチル
235	メチル	メチル	ケラニル	H	エチル
236	メチル	メチル	H	H	エチル
237	メチル	イソプロピル	H	H	エチル
238	メチル	ブチル	H	H	エチル
239	メチル	ヘキシル	H	H	エチル
240	メチル	2-メチルヘンチル	H	H	エチル

表 7

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
241	メチル	オクチル	H	H	エチル
242	メチル	2-プロパニル	H	H	エチル
243	メチル	ケラニル	H	H	エチル
244	メチル	H	メチル	H	エチル
245	メチル	H	ブチル	H	エチル
246	メチル	H	ヘキシル	H	エチル
247	メチル	H	3-メチル-2-ブテニル	H	エチル
248	メチル	H	ケラニル	H	エチル
249	メチル	H	H	H	エチル
250	エチル	アセチル	メチル	H	ブチル
251	エチル	アセチル	エチル	H	ブチル
252	エチル	アセチル	ブチル	H	ブチル
253	エチル	アセチル	ヘキシル	H	ブチル
254	エチル	アセチル	3-メチル-2-ブテニル	H	ブチル
255	エチル	アセチル	ケラニル	H	ブチル
256	エチル	アセチル	H	H	ブチル
257	エチル	ホルミル	メチル	H	ブチル
258	エチル	ホルミル	ブチル	H	ブチル
259	エチル	ホルミル	ヘキシル	H	ブチル
260	エチル	ホルミル	3-メチル-2-ブテニル	H	ブチル
261	エチル	ホルミル	ケラニル	H	ブチル
262	エチル	ホルミル	H	H	ブチル
263	エチル	メチル	メチル	H	ブチル
264	エチル	メチル	ブチル	H	ブチル
265	エチル	メチル	ヘキシル	H	ブチル
266	エチル	メチル	3-メチル-2-ブテニル	H	ブチル
267	エチル	メチル	ケラニル	H	ブチル
268	エチル	メチル	H	H	ブチル
269	エチル	イソプロピル	H	H	ブチル
270	エチル	ブチル	H	H	ブチル
271	エチル	ヘキシル	H	H	ブチル
272	エチル	2-メチル-ペンチル	H	H	ブチル
273	エチル	オクチル	H	H	ブチル
274	エチル	2-プロパニル	H	H	ブチル
275	エチル	ケラニル	H	H	ブチル
276	エチル	H	メチル	H	ブチル
277	エチル	H	ブチル	H	ブチル
278	エチル	H	ヘキシル	H	ブチル
279	エチル	H	3-メチル-2-ブテニル	H	ブチル
280	エチル	H	ケラニル	H	ブチル

表 8

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
281	エチル	H	H	H	フ [○] チル
282	ブ [○] ロビ [○] ル	H	メチル	H	フ [○] チル
283	ブ [○] ロビ [○] ル	H	ブ [○] ロビ [○] ル	H	フ [○] チル
284	ブ [○] ロビ [○] ル	H	フ [○] チル	H	フ [○] チル
285	ブ [○] ロビ [○] ル	H	テ [○] シル	H	フ [○] チル
286	フ [○] チル	アセチル	メチル	H	メチル
287	フ [○] チル	アセチル	エチル	H	メチル
288	フ [○] チル	アセチル	フ [○] チル	H	メチル
289	フ [○] チル	アセチル	ヘキシル	H	メチル
290	フ [○] チル	アセチル	3-メチル-2-ブ [○] テニル	H	メチル
291	フ [○] チル	アセチル	ケ [○] ラニル	H	メチル
292	フ [○] チル	アセチル	H	H	メチル
293	フ [○] チル	ホルミル	メチル	H	メチル
294	フ [○] チル	ホルミル	フ [○] チル	H	メチル
295	フ [○] チル	ホルミル	ヘキシル	H	メチル
296	フ [○] チル	ホルミル	3-メチル-2-ブ [○] テニル	H	メチル
297	フ [○] チル	ホルミル	ケ [○] ラニル	H	メチル
298	フ [○] チル	ホルミル	H	H	メチル
299	フ [○] チル	メチル	メチル	H	メチル
300	フ [○] チル	メチル	フ [○] チル	H	メチル
301	フ [○] チル	メチル	H	メチル	メチル
302	フ [○] チル	イソブ [○] ロビ [○] ル	H	メチル	メチル
303	フ [○] チル	フ [○] チル	H	メチル	メチル
304	フ [○] チル	ヘキシル	H	メチル	メチル
305	フ [○] チル	2-メチル-ヘ [○] ンチル	H	メチル	メチル
306	フ [○] チル	オクチル	H	メチル	メチル
307	フ [○] チル	2-ブ [○] ロヘ [○] ニル	H	メチル	メチル
308	フ [○] チル	ケ [○] ラニル	H	メチル	メチル
309	フ [○] チル	H	メチル	メチル	メチル
310	フ [○] チル	H	フ [○] チル	メチル	メチル
311	フ [○] チル	H	ヘキシル	メチル	メチル
312	フ [○] チル	H	3-メチル-2-ブ [○] テニル	メチル	メチル
313	フ [○] チル	H	ケ [○] ラニル	メチル	メチル
314	フ [○] チル	H	H	メチル	メチル
315	ヘキシル	アセチル	メチル	H	エチル
316	ヘキシル	アセチル	エチル	H	エチル
317	ヘキシル	アセチル	フ [○] チル	H	エチル
318	ヘキシル	アセチル	ヘキシル	H	エチル
319	ヘキシル	アセチル	3-メチル-2-ブ [○] テニル	H	エチル
320	ヘキシル	アセチル	ケ [○] ラニル	H	エチル

表 9

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
321	ヘキシル	アセチル	H	H	エチル
322	ヘキシル	ホルミル	メチル	H	エチル
323	ヘキシル	ホルミル	ブチル	H	エチル
324	ヘキシル	ホルミル	ヘキシル	H	エチル
325	ヘキシル	ホルミル	3-メチル-2-ブチニル	H	エチル
326	ヘキシル	ホルミル	ケラニル	H	エチル
327	ヘキシル	ホルミル	H	H	エチル
328	ヘキシル	メチル	メチル	H	エチル
329	ヘキシル	メチル	ブチル	H	エチル
330	ヘキシル	メチル	H	H	エチル
331	ヘキシル	イソブチル	H	H	エチル
332	ヘキシル	ブチル	H	H	エチル
333	ヘキシル	ヘキシル	H	H	エチル
334	ヘキシル	2-メチル-ペンチル	H	H	エチル
335	ヘキシル	オクチル	H	H	エチル
336	ヘキシル	2-ブチロヘニル	H	H	エチル
337	ヘキシル	ケラニル	H	H	エチル
338	ヘキシル	H	メチル	H	エチル
339	ヘキシル	H	ブチル	H	エチル
340	ヘキシル	H	ヘキシル	H	エチル
341	ヘキシル	H	3-メチル-2-ブチニル	H	エチル
342	ヘキシル	H	ケラニル	H	エチル
343	ヘキシル	H	H	H	エチル
344	オクチル	アセチル	メチル	H	エチル
345	オクチル	アセチル	エチル	H	エチル
346	オクチル	アセチル	ブチル	H	エチル
347	オクチル	アセチル	ヘキシル	H	エチル
348	オクチル	アセチル	3-メチル-2-ブチニル	H	エチル
349	オクチル	アセチル	ケラニル	H	エチル
350	オクチル	アセチル	H	H	エチル
351	オクチル	ホルミル	メチル	H	エチル
352	オクチル	ホルミル	ブチル	H	エチル
353	オクチル	ホルミル	ヘキシル	H	エチル
354	オクチル	ホルミル	3-メチル-2-ブチニル	H	エチル
355	オクチル	ホルミル	ケラニル	H	エチル
356	オクチル	ホルミル	H	H	エチル
357	オクチル	メチル	メチル	H	エチル
358	オクチル	メチル	ブチル	H	エチル
359	オクチル	メチル	H	H	エチル
360	オクチル	イソブチル	H	H	エチル

表 10

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
361	オクチル	ブチル	H	H	エチル
362	オクチル	ヘキシル	H	H	エチル
363	オクチル	2-メチル-ヘンチル	H	H	エチル
364	オクチル	オクチル	H	H	エチル
365	オクチル	2-ブチロヘニル	H	H	エチル
366	オクチル	ケラニル	H	H	エチル
367	オクチル	H	メチル	H	エチル
368	オクチル	H	ブチル	H	エチル
369	オクチル	H	ヘキシル	H	エチル
370	オクチル	H	3-メチル-2-ブチニル	H	エチル
371	オクチル	H	ケラニル	H	エチル
372	オクチル	H	H	H	エチル
373	メチル	アセチル	メチル	アセチル	エチル
374	メチル	アセチル	エチル	アセチル	エチル
375	メチル	アセチル	ブチル	アセチル	エチル
376	メチル	アセチル	ヘキシル	アセチル	エチル
377	メチル	アセチル	3-メチル-2-ブチニル	アセチル	エチル
378	メチル	アセチル	ケラニル	アセチル	エチル
379	メチル	アセチル	H	アセチル	エチル
380	メチル	ホルミル	メチル	アセチル	エチル
381	メチル	ホルミル	ブチル	アセチル	エチル
382	メチル	ホルミル	ヘキシル	アセチル	エチル
383	メチル	ホルミル	3-メチル-2-ブチニル	アセチル	エチル
384	メチル	ホルミル	ケラニル	アセチル	エチル
385	メチル	ホルミル	H	アセチル	エチル
386	メチル	メチル	メチル	H	アセチル
387	メチル	メチル	ブチル	H	アセチル
388	メチル	メチル	ヘキシル	H	アセチル
389	メチル	メチル	3-メチル-2-ブチニル	H	アセチル
390	メチル	メチル	ケラニル	H	アセチル
391	メチル	メチル	H	H	アセチル
392	メチル	イソブチロヘニル	H	H	アセチル
393	メチル	ブチル	H	H	アセチル
394	メチル	ヘキシル	H	H	アセチル
395	メチル	2-メチル-ヘンチル	H	H	アセチル
396	メチル	オクチル	H	H	アセチル
397	メチル	2-ブチロヘニル	H	H	アセチル
398	メチル	ケラニル	H	H	アセチル
399	メチル	H	メチル	H	アセチル
400	メチル	H	ブチル	H	アセチル

表 1 1

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
401	メチル	H	ヘキシル	H	アセチル
402	メチル	H	3-メチル-2-ブテニル	H	アセチル
403	メチル	H	ケラニル	H	アセチル
404	メチル	H	H	H	アセチル
405	エチル	アセチル	メチル	H	アセチル
406	エチル	アセチル	エチル	H	アセチル
407	エチル	アセチル	ブチル	H	アセチル
408	エチル	アセチル	ヘキシル	H	アセチル
409	エチル	アセチル	3-メチル-2-ブテニル	H	アセチル
410	エチル	アセチル	ケラニル	H	アセチル
411	エチル	アセチル	H	H	アセチル
412	エチル	ホルミル	メチル	H	アセチル
413	エチル	ホルミル	ブチル	H	アセチル
414	エチル	ホルミル	ヘキシル	H	アセチル
415	エチル	ホルミル	3-メチル-2-ブテニル	H	アセチル
416	エチル	ホルミル	ケラニル	H	アセチル
417	エチル	ホルミル	H	H	アセチル
418	エチル	メチル	メチル	H	アセチル
419	エチル	メチル	ブチル	H	アセチル
420	エチル	メチル	ヘキシル	H	アセチル
421	エチル	メチル	3-メチル-2-ブテニル	H	アセチル
422	エチル	メチル	ケラニル	H	アセチル
423	エチル	メチル	H	H	アセチル
424	エチル	イソブチル	H	H	アセチル
425	エチル	ブチル	H	H	アセチル
426	エチル	ヘキシル	H	H	アセチル
427	エチル	2-メチル-ヘキシル	H	H	アセチル
428	エチル	オクチル	H	H	アセチル
429	エチル	2-ブチル	H	H	アセチル
430	エチル	ケラニル	H	H	アセチル
431	エチル	H	メチル	H	アセチル
432	エチル	H	ブチル	H	アセチル
433	エチル	H	ヘキシル	H	アセチル
434	エチル	H	3-メチル-2-ブテニル	H	アセチル
435	エチル	H	ケラニル	H	アセチル
436	エチル	H	H	H	アセチル
437	ブチル	H	メチル	H	アセチル
438	ブチル	H	ブチル	H	アセチル
439	ブチル	H	ブチル	H	アセチル
440	ブチル	H	デシル	H	アセチル

表 1 2

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
441	ブチル	アセチル	メチル	H	ホルミル
442	ブチル	アセチル	エチル	H	ホルミル
443	ブチル	アセチル	ブチル	H	ホルミル
444	ブチル	アセチル	ヘキシル	H	ホルミル
445	ブチル	アセチル	3-メチル-2-ブテニル	H	ホルミル
446	ブチル	アセチル	ケラニル	H	ホルミル
447	ブチル	アセチル	H	H	ホルミル
448	ブチル	ホルミル	メチル	H	ホルミル
449	ブチル	ホルミル	ブチル	H	ホルミル
450	ブチル	ホルミル	ヘキシル	H	ホルミル
451	ブチル	ホルミル	3-メチル-2-ブテニル	H	ホルミル
452	ブチル	ホルミル	ケラニル	H	ホルミル
453	ブチル	ホルミル	H	H	ホルミル
454	ブチル	メチル	メチル	H	ホルミル
455	ブチル	メチル	ブチル	H	ホルミル
456	ブチル	メチル	H	H	ホルミル
457	ブチル	イソブチル	H	H	ホルミル
458	ブチル	ブチル	H	H	ホルミル
459	ブチル	ヘキシル	H	H	ホルミル
460	ブチル	2-メチル-ペンチル	H	H	ホルミル
461	ブチル	オクチル	H	H	ホルミル
462	ブチル	2-ブチル	H	H	ホルミル
463	ブチル	ケラニル	H	H	ホルミル
464	ブチル	H	メチル	H	ホルミル
465	ブチル	H	ブチル	H	ホルミル
466	ブチル	H	ヘキシル	H	ホルミル
467	ブチル	H	3-メチル-2-ブテニル	H	ホルミル
468	ブチル	H	ケラニル	H	ホルミル
469	ブチル	H	H	H	ホルミル
470	ヘキシル	アセチル	メチル	H	ブチル
471	ヘキシル	アセチル	エチル	H	ブチル
472	ヘキシル	アセチル	ブチル	H	ブチル
473	ヘキシル	アセチル	ヘキシル	H	ブチル
474	ヘキシル	アセチル	3-メチル-2-ブテニル	H	ブチル
475	ヘキシル	アセチル	ケラニル	H	ブチル
476	ヘキシル	アセチル	H	H	ブチル
477	ヘキシル	ホルミル	メチル	H	ブチル
478	ヘキシル	ホルミル	ブチル	H	ブチル
479	ヘキシル	ホルミル	ヘキシル	H	ブチル
480	ヘキシル	ホルミル	3-メチル-2-ブテニル	H	ブチル

表 1 3

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
481	ヘキシル	ホルミル	ケラニル	H	ブロビオニル
482	ヘキシル	ホルミル	H	H	ブロビオニル
483	ヘキシル	メチル	メチル	H	ブロビオニル
484	ヘキシル	メチル	ブチル	H	ブロビオニル
485	ヘキシル	メチル	H	H	ブロビオニル
486	ヘキシル	イソブロピル	H	H	ブロビオニル
487	ヘキシル	ブチル	H	H	ブロビオニル
488	ヘキシル	ヘキシル	H	H	ブロビオニル
489	ヘキシル	2-メチルヘンチル	H	H	ブロビオニル
490	ヘキシル	オクチル	H	H	ブロビオニル
491	ヘキシル	2-ブロベニル	H	H	ブロビオニル
492	ヘキシル	ケラニル	H	H	ブロビオニル
493	ヘキシル	H	メチル	H	ブロビオニル
494	ヘキシル	H	ブチル	H	ブロビオニル
495	ヘキシル	H	ヘキシル	H	ブロビオニル
496	ヘキシル	H	3-メチル-2-ブテニル	H	ブロビオニル
497	ヘキシル	H	ケラニル	H	ブロビオニル
498	ヘキシル	H	H	H	ブロビオニル
499	オクチル	アセチル	メチル	H	ブロビオニル
500	オクチル	アセチル	エチル	H	ベンゾイル
501	オクチル	アセチル	ブチル	H	ベンゾイル
502	オクチル	アセチル	ヘキシル	H	ベンゾイル
503	オクチル	アセチル	3-メチル-2-ブテニル	H	ベンゾイル
504	オクチル	アセチル	ケラニル	H	ベンゾイル
505	オクチル	アセチル	H	H	ベンゾイル
506	オクチル	ホルミル	メチル	H	ベンゾイル
507	オクチル	ホルミル	ブチル	H	ベンゾイル
508	オクチル	ホルミル	ヘキシル	H	ベンゾイル
509	オクチル	ホルミル	3-メチル-2-ブテニル	H	ベンゾイル
510	オクチル	ホルミル	ケラニル	H	ベンゾイル
511	オクチル	ホルミル	H	H	ベンゾイル
512	オクチル	メチル	メチル	H	ベンゾイル
513	オクチル	メチル	ブチル	H	ベンゾイル
514	メチル	メチル	H	H	ベンゾイル
515	メチル	イソブロピル	H	H	ベンゾイル
516	メチル	ブチル	H	H	ベンゾイル
517	メチル	ヘキシル	H	H	ベンゾイル
518	メチル	2-メチルヘンチル	H	H	ベンゾイル
519	メチル	オクチル	H	H	ベンゾイル
520	メチル	2-ブロベニル	H	H	ベンゾイル

表 1 4

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
521	メチル	ケラニル	H	H	ベンゾイル
522	ブチル	H	メチル	H	ベンゾイル
523	ブチル	H	ブチル	H	ベンゾイル
524	ブチル	H	ヘキシル	H	ベンゾイル
525	ブチル	H	3-メチル-2-ブテニル	H	ベンゾイル
526	ブチル	H	ケラニル	H	ベンゾイル
527	ブチル	H	H	H	ベンゾイル
528	メチル	アセチル	メチル	H	シンナモイル
529	メチル	アセチル	エチル	H	シンナモイル
530	メチル	アセチル	ブチル	H	シンナモイル
531	メチル	アセチル	ヘキシル	H	シンナモイル
532	メチル	アセチル	3-メチル-2-ブテニル	H	シンナモイル
533	メチル	アセチル	ケラニル	H	シンナモイル
534	メチル	アセチル	H	H	シンナモイル
535	メチル	H	メチル	H	シンナモイル
536	メチル	H	ブチル	H	シンナモイル
537	メチル	H	ヘキシル	H	シンナモイル
538	メチル	H	3-メチル-2-ブテニル	H	シンナモイル
539	メチル	H	ケラニル	H	シンナモイル
540	メチル	H	H	H	シンナモイル
541	メチル	メチル	メチル	H	3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル
542	メチル	メチル	ブチル	H	3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル
543	メチル	メチル	ヘキシル	H	3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル
544	メチル	メチル	3-メチル-2-ブテニル	H	3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル
545	メチル	メチル	ケラニル	H	3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル
546	メチル	メチル	H	H	3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル
547	メチル	イソプロピル	H	H	3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル
548	メチル	ブチル	H	H	3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル
549	メチル	ヘキシル	H	H	3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル
550	メチル	2-メチルベンチル	H	H	3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル

表 1 5

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
551	メチル	オクチル	H	H	3,5-ジ ^o メトキシ-4-ヒト ^o ロキシシナモイル
552	メチル	2-ブ ^o ロヘ ^o ニル	H	H	3,5-ジ ^o メトキシ-4-ヒト ^o ロキシシナモイル
553	メチル	ケ ^o ラニル	H	H	3,5-ジ ^o メトキシ-4-ヒト ^o ロキシシナモイル
554	メチル	H	メチル	H	3,5-ジ ^o メトキシ-4-ヒト ^o ロキシシナモイル
555	メチル	H	ブ ^o チル	H	3,5-ジ ^o メトキシ-4-ヒト ^o ロキシシナモイル
556	メチル	H	ヘキシル	H	3,5-ジ ^o メトキシ-4-ヒト ^o ロキシシナモイル
557	メチル	H	3-メチル-2-ブ ^o テニル	H	3,5-ジ ^o メトキシ-4-ヒト ^o ロキシシナモイル
558	メチル	H	ケ ^o ラニル	H	3,5-ジ ^o メトキシ-4-ヒト ^o ロキシシナモイル
559	メチル	H	H	H	3,5-ジ ^o メトキシ-4-ヒト ^o ロキシシナモイル
560	エチル	アセチル	メチル	H	4-ヒト ^o ロキシ-3-メトキシシナモイル
561	エチル	アセチル	エチル	H	4-ヒト ^o ロキシ-3-メトキシシナモイル
562	エチル	アセチル	ブ ^o チル	H	4-ヒト ^o ロキシ-3-メトキシシナモイル
563	エチル	アセチル	ヘキシル	H	4-ヒト ^o ロキシ-3-メトキシシナモイル
564	エチル	アセチル	3-メチル-2-ブ ^o テニル	H	4-ヒト ^o ロキシ-3-メトキシシナモイル
565	エチル	アセチル	ケ ^o ラニル	H	4-ヒト ^o ロキシ-3-メトキシシナモイル
566	エチル	アセチル	H	H	4-ヒト ^o ロキシ-3-メトキシシナモイル
567	エチル	ホルミル	メチル	H	4-ヒト ^o ロキシ-3-メトキシシナモイル
568	エチル	ホルミル	ブ ^o チル	H	4-ヒト ^o ロキシ-3-メトキシシナモイル
569	エチル	ホルミル	ヘキシル	H	4-ヒト ^o ロキシ-3-メトキシシナモイル
570	エチル	ホルミル	3-メチル-2-ブ ^o テニル	H	4-ヒト ^o ロキシ-3-メトキシシナモイル

表 1 6

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
571	エチル	ホルミル	ゲラニル	H	4-ヒト [°] ロキシ-3-メト キシシナモイル
572	エチル	ホルミル	H	H	4-ヒト [°] ロキシ-3-メト キシシナモイル
573	メチル	メチル	メチル	H	4-ヒト [°] ロキシ-3-メト キシシナモイル
574	メチル	メチル	ブチル	H	4-ヒト [°] ロキシ-3-メト キシシナモイル
575	メチル	メチル	ヘキシル	H	4-ヒト [°] ロキシ-3-メト キシシナモイル
576	メチル	メチル	3-メチル-2-ブチニル	H	4-ヒト [°] ロキシ-3-メト キシシナモイル
577	メチル	メチル	ゲラニル	H	4-ヒト [°] ロキシ-3-メト キシシナモイル
578	メチル	メチル	H	H	4-ヒト [°] ロキシ-3-メト キシシナモイル
579	メチル	イソプロピル	H	H	4-ヒト [°] ロキシ-3-メト キシシナモイル
580	メチル	ブチル	H	H	4-ヒト [°] ロキシ-3-メト キシシナモイル
581	メチル	ヘキシル	H	H	4-ヒト [°] ロキシ-3-メト キシシナモイル
582	メチル	2-メチル-ヘンチル	H	H	4-ヒト [°] ロキシ-3-メト キシシナモイル
583	メチル	オクチル	H	H	4-ヒト [°] ロキシ-3-メト キシシナモイル
584	メチル	2-プロピル	H	H	4-ヒト [°] ロキシ-3-メト キシシナモイル
585	メチル	ゲラニル	H	H	4-ヒト [°] ロキシ-3-メト キシシナモイル
586	メチル	H	メチル	H	ヘンジール
587	メチル	H	ブチル	H	ヘンジール
588	メチル	H	ヘキシル	H	ヘンジール
589	メチル	H	3-メチル-2-ブチニル	H	ヘンジール
590	メチル	H	ゲラニル	H	ヘンジール
591	メチル	H	H	H	ヘンジール
592	プロピル	H	メチル	H	ヘンジール
593	プロピル	H	プロピル	H	ヘンジール
594	プロピル	H	ブチル	H	ヘンジール
595	プロピル	H	デシル	H	ヘンジール

表 1 7

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
596	メチル	メチル	H	H	2-プロペニル
597	メチル	イソプロピル	H	H	2-プロペニル
598	メチル	ブチル	H	H	2-プロペニル
599	メチル	ヘキシル	H	H	2-プロペニル
600	メチル	2-メチルヘンチル	H	H	2-プロペニル
601	メチル	オクチル	H	H	2-プロペニル
602	メチル	2-プロペニル	H	H	2-プロペニル
603	メチル	ケラニル	H	H	2-プロペニル
604	メチル	H	メチル	H	2-プロペニル
605	メチル	H	ブチル	H	2-プロペニル
606	メチル	H	ヘキシル	H	2-プロペニル
607	メチル	H	3-メチル-2-プロテニル	H	2-プロペニル
608	メチル	H	ケラニル	H	2-プロペニル
609	メチル	H	H	H	2-プロペニル
610	メチル	H	メチル	H	2-プロペニル
611	メチル	H	プロピル	H	2-プロペニル
612	メチル	H	ブチル	H	2-プロペニル
613	メチル	H	デシル	H	2-プロペニル
614	メチル	メチル	H	H	ケラニル
615	メチル	イソプロピル	H	H	ケラニル
616	メチル	ブチル	H	H	ケラニル
617	メチル	ヘキシル	H	H	ケラニル
618	メチル	2-メチルヘンチル	H	H	ケラニル
619	メチル	オクチル	H	H	ケラニル
620	メチル	2-プロペニル	H	H	ケラニル
621	メチル	ケラニル	H	H	ケラニル
622	メチル	H	メチル	H	ケラニル
623	メチル	H	ブチル	H	ケラニル
624	メチル	H	ヘキシル	H	ケラニル
625	メチル	H	3-メチル-2-プロテニル	H	ケラニル
626	メチル	H	ケラニル	H	ケラニル
627	メチル	H	H	H	ケラニル
628	メチル	H	メチル	H	ケラニル
629	メチル	H	プロピル	H	ケラニル
630	メチル	H	ブチル	H	ケラニル

本発明では、これら化合物の生理学的に許容される塩も含まれる。ここでいう生理学的に許容される塩とは、上記に示される化合物の中で、水酸基を有するもの、特に3位及び／又は4位に水酸基を有するものについては、毒性を有さないアルカリ性付加塩であり、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、

カルシウム塩、アンモニウム塩、無毒性のアミン塩等の無毒の塩が挙げられる。これらは公知の慣用の方法により製造できる。

また、水酸基を有さないものについては、芳香環のアミノ基を鉍酸、例えば、塩酸、硫酸、リン酸により、または各種の有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、スルホン酸類としてメタンスルホン酸等により無毒性の付加塩としたものが挙げられる。これらは公知の慣用の方法により製造できる。

本発明での7-アミノキノリノン誘導体及びその生理学的に許容される塩は、後述の実施例で示すように、低毒性であり、且つ慢性閉塞性肺疾患治療剤として種々の慢性閉塞性肺疾患の治療又は予防に極めて有用である。

本発明にいう慢性閉塞性肺疾患とは、慢性気管支炎および肺気腫を含む肺疾患である。慢性閉塞性肺疾患は一般的に進行性の非可逆的気道閉塞として特徴づけられ、多くの場合、気道過敏性を伴い、一部可逆性のものもある。慢性気管支炎は、連続した2年間の各年において3カ月以上続く慢性湿性咳により特徴づけられる。肺気腫は、肺胞壁の破壊性変化を伴い、明らかな線維症のない、終末細気管支より遠位の気腔の異常な永続的腫大である。破壊とは、呼吸性気腔の不規則な腫大として定義され、肺細葉とその成分の規則正しい外観が破壊され、失われることもある。

上記の如く、慢性閉塞性肺疾患は非可逆性の気道閉塞を特徴とし、可逆性の気道閉塞性疾患である喘息とは異なる疾患概念をもつ。更には、気管支喘息に対する薬物療法として、世界的な喘息治療法ガイドライである **Guideline for the Diagnosis and Management of Asthma (NHLBI, 2002)** において、吸入ステロイドが第一選択薬として推奨され、優れた有用性が確認されているが、慢性閉塞性肺疾患に対しては、同様のグローバルガイドラインである **Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD; NHLBI/WHO, 1998)** において、ステロイドの効果は限定的であり、その使用をあまり推奨していない。このように慢性閉塞性肺疾患と気管支喘息では薬物に対する反応性も異なる。

慢性閉塞性肺疾患に対する主な治療は、抗コリン剤および β 受容体作動薬などの気管支の拡張を促す薬物を使用し、一時的に気道閉塞状態を緩和する対症療法

が行われている。最近では、長時間作用型の抗コリン剤および β 受容体作動薬の開発研究が行われているが、いずれも対症療法の範疇である。慢性閉塞性肺疾患のリスク因子は、喫煙および大気汚染による有害微粒子であり、これらの長期間暴露により末梢気道および肺胞において慢性的な炎症状態を持続することが発症原因と考えられている。即ち、前述の GOLD では、慢性閉塞性肺疾患では肺における好中球性炎症がみられ、その原因・進展因子として重要なものは、プロテアーゼとプロテアーゼインヒビターの不均衡および酸化ストレスによる炎症であると明確に述べられている。しかしながら、これらの炎症を緩和して慢性閉塞性肺疾患を治療し得る薬剤は、現在上市されていない。

本発明者らは、慢性閉塞性肺疾患の重要な発症因子といわれる酸化ストレスによる気道炎症に着目し、慢性閉塞性肺疾患に相当する動物モデルを作製し、当該モデルにおける気道炎症を治療し得る薬物を鋭意探索した。その結果、GOLD において延べられている生体内で生成する強力な酸化物であるパーオキシナイトライトを気道に暴露し、気道過敏性を誘発したモデルにおいて強力な治療効果を示す化合物を見出した。

また、慢性閉塞性肺疾患は大気汚染物質等の関与も示唆されており、大気汚染物質の一つであるオゾンをラット、モルモット等の動物に暴露すると気道過敏性の亢進を始めとした慢性閉塞性肺疾患に類似した気道炎症が誘発されることが知られている。そこで、本発明者らは、本発明での化合物の有効性を、モルモットにオゾンを吸入させる事により気道過敏性が亢進する実験モデルに対して確認したところ、従来治療剤と同等か、或いはそれ以上の有効性が明らかとなり、慢性閉塞性肺疾患治療剤として非常に有用であることの知見を得た。

本発明の慢性閉塞性肺疾患治療剤は、経口（内服又は吸入）又は非経口投与（例えば静脈内投与、皮下投与、経皮投与又は直腸内投与等）することが出来、投与に際してはそれぞれの投与法に適した製剤形態に調製することが出来る。

かかる製剤は、その用途に応じて錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、トローチ剤、舌下錠、坐剤、軟膏剤、注射剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤等の製剤形体に調製することが出来る。

これらの調製に際しては、例えばこの種の薬剤に通常使用されている無毒の賦

形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、保存剤、酸化防止剤、等張化剤、緩衝剤、コーティング剤、矯味剤、溶解補助剤、基剤、分散剤、安定化剤、着色剤等の添加剤を使用して公知の方法により製剤化することが出来る。これらの無毒性の添加剤の具体例を以下に列挙する。

まず、賦形剤としては、でんぷん及びその誘導体（デキストリン、カルボキシメチルスターチ等）、セルロース及びその誘導体（メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、糖類（乳糖、白等、ブドウ糖等）、ケイ酸及びケイ酸塩類（天然ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム）、炭酸塩（炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム等）、水酸化アルミニウム・マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、ポリオキシエチレン誘導体、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸ソルビタン等が挙げられる。

結合剤としては、でんぷん及びその誘導体（アルファー化デンプン、デキストリン等）、セルロース及びその誘導体（エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、糖類（ブドウ糖、白糖等）、エタノール、ポリビニルアルコール等が挙げられる。

崩壊剤としては、でんぷん及びその誘導体（カルボキシメチルスターチ、ヒドロキシプロピルスターチ等）、セルロース及びその誘導体（カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、炭酸塩（炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウム等）、トラガント、ゼラチン、寒天等が挙げられる。

滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸及びその塩類（軽質無水ケイ酸、天然ケイ酸アルミニウム等）、酸化チタン、リン酸水素カルシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、マクロゴール等が挙げられる。

保存剤としては、パラオキシ安息香酸エステル類、亜硫酸塩類（亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、リン酸塩類（リン酸ナトリウム、ポリリン酸カルシウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム等）、アルコール類（クロロブタノール、ベンジルアルコール等）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼト

ニウム、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール、デヒドロ酢酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸グリセリン、糖類等が挙げられる。

酸化防止剤としては、亜硫酸塩類（亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム等）、ロンガリット、エリソルビン酸、L-アスコルビン酸、システイン、チオグリセロール、ブチルヒドロキシアニゾール、ジブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、アスコルビン酸パルミテート、d 1- α -トコフェロール等が挙げられる。

等張化剤としては、塩化ナトリウム、硝酸ナトリウム、硝酸カリウム、デキストリン、グリセリン、ブドウ糖等が挙げられる。また緩衝剤としては、炭酸ナトリウム、塩酸、ホウ酸、リン酸塩（リン酸水素ナトリウム等）等が挙げられる。

コーティング剤としては、セルロース誘導体（ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）、セラック、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピリジン類（ポリ-2-ビニルピリジン、ポリ-2-ビニル-5-エチルピリジン等）、ポリビニルアセチルジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコールフタレート、メタアクリレート・メタアクリル酸共重合体等が挙げられる。

矯味剤としては、糖類（ブドウ糖、白糖、乳糖等）、サッカリンナトリウム、糖アルコール類等が挙げられる。また溶解補助剤としては、エチレンジアミン、ニコチン酸アミド、サッカリンナトリウム、クエン酸、クエン酸塩類、安息香酸ナトリウム、石鹸類、ポリビニルピロリドン、ポリソルベート類、ソルビタン脂肪酸エステル類、グリセリン、ポリプレングリコール、ベンジルアルコール等が挙げられる。

基剤としては、脂肪類（豚脂等）、植物油（オリーブ油、ゴマ油等）、動物油、ラノリン酸、ワセリン、パラフィン、ロウ、樹脂、ベントナイト、グリセリン、グリコール油、高級アルコール類（ステアリルアルコール、セタノール等）等が挙げられる。

分散剤として、アラビアゴム、トラガント、セルロース誘導体（メチルセルロース等）、ステアリン酸ポリエステル類、セスキオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸アルミニウム、アルギン酸ナトリウム、ポリソルベート類、ソルビタン

脂肪酸エステル類等が挙げられる。また安定化剤としては、亜硫酸塩類（亜硫酸水素ナトリウム等）、窒素、二酸化炭素等が挙げられる。

また、かかる製剤中における上記7-アミノキノリノン誘導体及びその生理学的に許容される塩の含有量は、その剤型に応じて異なるが、一般に0.01～100重量%の濃度で含有していることが望ましい。

本発明の慢性閉塞性肺疾患治療剤の投与量は、対象とする人間をはじめとする温血動物の種類、症状の軽重、医師の判断等により広範囲に変えることが出来るが、一般に有効成分として、経口投与の場合は、体重1kg当たり1日に0.01～50mg、好ましくは、0.05～10mgである。

また非経口投与の場合は、体重1kg当たり1日に0.01～10mg、好ましくは0.01～5mg投与することが好ましい。また、上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与することが出来、患者の症状の軽重、医師の診断に応じて適宜変えることが出来る。

実施例

次に、実施例によって本発明を具体的に説明するが、本実施例により、本発明の範囲が限定されるものではない。

（実施例1） マウス急性毒性試験

本実施例は、本発明のキノリノン誘導体の安全性を確認するため行ったものである。以下に試験方法を説明する。

（試験方法）

マウス用胃ゾンデを用いて化合物32、53、55、56、58、87、147、173、181、204、236、276、303、309、330、359、396、401、459、514、519、546～556、581の7-アミノキノリノン誘導体の1000及び2000mg/kgを1群5匹のマウス（ICR系雄性体重20～25g）に強制経口投与した。

経口投与後、ケージ内にて7日間飼育し、死亡動物の有無及び一般状態を観察し、観察終了時のマウスの生存率より50%致死量（LD₅₀:mg/kg）を推定した。この結果、試験した全ての7-アミノキノリノン誘導体のLD₅₀は1000mg/kg以上であった。

g/kg以上であり、アミノキノリノン誘導体は極めて安全性が高いことが判明した。

(実施例2)

本実施例は、本発明の7-アミノキノリノン誘導体のモルモットにおけるパーオキシナイトライトの吸入により誘発された気道過敏性亢進モデルにおける薬理効果を確認するために行ったものである。以下に試験方法を説明する。

(気道過敏性亢進モデルの作製)

モルモットは18時間以上絶食状態にし、パーオキシナイトライト投与1時間前に、試験物質(30mg/kg)を経口投与し、頸部をエーテル麻酔下で切開し、気管を露出させた。気管内に1mmol/Lパーオキシナイトライト0.1mLを空気で押し込むように肺側に投与し、投与後、切開部を縫合して消毒した。

(ヒスタミンに対する気道過敏性の測定)

気道過敏性の測定は、モデル作製日を0日目として、5日目に実施し、モルモットは18時間以上絶食状態にした。肺抵抗の測定(lung resistance; RLung)はR. E. Gilesらの方法(R.E.Giles, M.P.Finkel and J.Mazurowski: Use of an Analog On-Line Computer for the Evaluation of Pulmonary Resistance and Dynamic Compliance in the Anesthetized Dog. Arch. Int. Pharmacodyn. 194, 213-222 (1971))に準拠して行った。すなわち、ネンブタール(商標名: 40mg/kg、i.v.、ペントバルビタールナトリウム)で麻酔し、食道、気管及び頸静脈(ヒスタミン投与用)にカニュレーションを行い、食道及び気管カニュレを人工呼吸器(換気量6mL/kg、換気回数60回/分、SN-480-7)に接続し、フローセンサー(Validyle DF45F(流速用)及びDP45P(圧力用)に接続)を介して、総合呼吸機能測定システム(PULMOS-II; M. I. P. S.)により生理食塩水及びヒスタミン(32µg/kg)、静脈内投与(投与液量0.1mL/kg)後のRLungを測定した。投与前のRLungは測定開始後20呼吸から3呼吸分、生理食塩液投与のRLungは生理食塩水投与後5呼吸から3呼吸分、ヒスタミン投与によるRLungはヒスタミン投与後の20呼吸以内の最大気道抵抗値とその前後の計3呼吸分の肺抵抗の平均値とした。(なお、測定中の動物の胎動等による

R L u n g の異常値はこれらの計算には採用しない)

なお、肺抵抗の増加率は以下の式で算出した。

$$\text{肺抵抗の増加率 (\%)} = ([\text{ヒスタミン投与後のR L u n g}] - [\text{投与前のR L u n g}]) / [\text{投与前のR L u n g}] \times 100$$

表 18
肺抵抗増加率 (%)

化合物	増加率 (%)	化合物	増加率 (%)
3 2	4 3 5	3 5 9	4 3 1
5 3	4 4 0	3 9 6	4 2 1
5 5	4 2 5	4 0 1	4 2 0
5 6	4 3 4	4 5 9	4 2 7
5 8	4 2 3	5 1 4	4 3 4
8 7	4 3 2	5 1 9	4 4 0
1 4 7	4 2 9	5 4 6	4 2 2
1 7 3	4 3 0	5 4 9	4 2 3
1 8 1	4 2 5	5 5 1	4 1 6
2 0 4	4 3 9	5 5 3	4 1 7
2 3 6	4 2 8	5 5 6	4 2 6
2 7 6	4 3 0	5 8 1	4 3 0
3 0 3	4 2 7	コントロール群	7 5 9
3 0 9	4 3 5	無刺激群	3 8 2
3 3 0	4 1 7		

以上の結果から、本発明の7-アミノキノリノン誘導体は、試験物質を投与しないコントロール群に対して、無刺激群とほぼ同等の程度まで抵抗を抑制することが確認され、パーオキシナイトライトの吸入により誘発された肺抵抗の増加を抑制することが明らかである。

(実施例3)

本実施例は、本発明における7-アミノキノリノン誘導体のパーオキシナイトライトの消去能を確認するため、ジヒドロローダミン123を用いたパーオキシナイトライト定量法を試験系に用いて、試験物質の抗酸化作用を評価したものであり、本法は、ニトリックオキシド、生物と化学、第1巻、145-157、1997年 (N I T R I C O X I D E : B i o l o g y a n d C h e m i

stry Vol. 1, 145-157, 1997) 記載の方法である。

以下に試験方法を説明する。

(試験物質、試薬の調製)

1. 試験物質の調製

試験物質約10mgを秤量し、10% Tween 80溶液で溶解させ、 $5 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ に調製した。次いで、 0.1 mol/L リン酸緩衝液(pH=7.4)で $5 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ に希釈した。更に1% Tween 80含有リン酸緩衝液で段階的に希釈し、目的の試験物質液濃度に調製した。調整は、用時に行った。試験物質の最終濃度は、 3×10^{-6} 、 1×10^{-6} 、 3×10^{-7} 、 1×10^{-7} 、 $3 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$ となるように調整を行った。

2. パーオキシナイトライト溶液の調製

1) パーオキシナイトライト濃度の測定

パーオキシナイトライト溶液((株) 同仁化学研究所製) $20 \mu\text{L}$ に、 0.1 mol/L 水酸化ナトリウムを $1980 \mu\text{L}$ 加え100倍に希釈した。紫外可視分光光度計を用いて300nm付近の極大吸収波長の吸光度を測定し、以下の式にて濃度を算出した。

$$\text{濃度}(\text{mmol/L}) = (\text{吸光度} / 1670) \times 100 \times 1000$$

前項で算出した濃度を基に 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液で希釈を行い、 10 mmol/L に調製した。更に、 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液 $990 \mu\text{L}$ をエッペンチューブ1.5mLにとり、 10 mmol/L に調製した溶液 $10 \mu\text{L}$ を加え、 $100 \mu\text{mol/L}$ 溶液を調製した。

3. ジヒドロローダミン123溶液の調製

1) 25 mmol/L ジヒドロローダミン123保存溶液

ジメチルスルフォキシド1.155mLを加え溶解させ、 25 mmol/L の濃度に調製した。この溶液を $20 \mu\text{L}$ ずつ分注後、バイオメディカルフリーザー(約 -20°C)に保存し、保存溶液とした。

2) 500 nmol/L ジヒドロローダミン123溶液の調製

0.02% Tween 80含有 0.1 mol/L リン酸緩衝液 $490 \mu\text{L}$ に解凍した 25 mmol/L ジヒドロローダミン123保存溶液 $10 \mu\text{L}$ を加え、

500 $\mu\text{mol/L}$ とした。調製した溶液を0.1 mol/L リン酸緩衝液 (pH = 7.4)にて1000倍に希釈し、500 nmol/L ジヒドロローダミン123溶液を調製した。

(パーオキシナイトライト消去能の測定)

1. 反応操作

①攪拌子を入れた3.5 mL容褐色バイアル瓶に500 nmol/L ジヒドロローダミン123溶液1470 μL を添加した。次いで、試験物質液を15 μL 添加した。ブランクおよびコントロール群には試験物質液の溶媒である1% Tween 80含有0.1 mol/L リン酸緩衝液を15 μL 添加した。添加後、スターラーを用いて30分間攪拌した。

攪拌状態のまま、100 $\mu\text{mol/L}$ パーオキシナイトライト123溶液を15 μL 添加した。ブランク群には0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液を15 μL 添加した。15分間攪拌後、蛍光強度を測定した。

2. 蛍光強度測定

分光蛍光光度計を用いて以下の測定条件で反応液の蛍光強度を測定した。

励起波長：500 nm、蛍光波長：536 nm、測定回数：1回、レスポンス：1 sec、ホトマル電圧：Low、励起側バンド幅：10 nm、蛍光側バンド幅：10 nm

3. ジヒドロローダミン123酸化率の算出

以下の計算式により、コントロールのジヒドロローダミン123酸化率を100として、試験物質を添加したときのジヒドロローダミン123酸化率を算出した。

$$\text{ジヒドロローダミン123酸化率(\%)} = \frac{(\text{各群の測定値} - \text{ブランクの測定値})}{(\text{コントロールの測定値} - \text{ブランクの測定値})} \times 100$$

酸化阻害濃度 (IC₅₀) の算出

酸化率50%を挟む2点から直線を求め、50%酸化濃度、すなわち50%酸化阻害濃度(IC₅₀)を算出した。

結果を以下の表に示す。

表 1 9

50%酸化阻害濃度 (IC₅₀)

化合物	濃度(μ mol/L)	化合物	濃度(μ mol/L)
3 2	0. 9 6	3 3 0	0. 7 9
5 3	0. 8 8	3 5 9	0. 8 5
5 5	0. 9 6	3 9 6	0. 9 4
5 6	1. 0 5	4 0 1	1. 0 1
5 8	0. 8 1	4 5 9	0. 9 4
8 7	0. 8 4	5 1 4	0. 9 1
1 4 7	0. 7 9	5 1 9	0. 8 3
1 7 3	0. 8 9	5 4 6	0. 7 9
1 8 1	0. 9 4	5 4 9	0. 8 0
2 0 4	0. 8 9	5 5 1	0. 7 1
2 3 6	0. 8 8	5 5 3	0. 9 8
2 7 6	0. 8 2	5 5 6	0. 8 9
3 0 3	0. 8 4	5 8 1	0. 7 6
3 0 9	0. 8 0		

以上の結果から、本発明の7-アミノキノリノン誘導体は、何れも $1\mu\text{mol/L}$ 以下か、それ付近の低濃度での50%酸化阻害濃度を示し、パーオキシナイトライトによる酸化反応を抑制することが確認された。

(実施例 4)

本実施例は、本発明の7-アミノキノリノン誘導体のモルモットにおけるオゾンの吸入により誘発された気道過敏性亢進モデルにおける薬理効果を確認するために行ったものである。以下に試験方法を説明する。

(気道過敏性亢進モデルの作製)

モルモットは18時間以上絶食状態にし、オゾン誘発1時間前に、試験物質 (30mg/kg)、及びテオフィリン (100mg/kg) を投与した。尚無刺激群、及び溶媒コントロール群には、媒体 (5mL/kg) を同様に投与した。

アクリル製チャンバー ($29 \times 19 \times 25\text{cm}$) に入れた動物にオゾン発生器 (EUV3-XU; 荏原実業) により発生させたオゾンを導入し、2時間曝露した。チャンバー内のオゾン濃度は約 3ppm とし、曝露中はこの濃度であることを30分間隔でオゾンモニタ (EG-5000; 荏原実業) により確認した (実測値; $2.53 \sim 3.40\text{ppm}$)。尚、無刺激群には混合ガス (酸素; 95% 、

炭酸ガス；5％）を同様に曝露した。この時のオゾン濃度についても同様に確認した（許容濃度；0.01ppm以下、実測値；0.00～0.01ppm）。

（メタコリンに対する気道過敏性の測定）

気道過敏性の測定は、オゾン曝露終了5時間後に実施し、肺抵抗の測定（lung resistance；RLung）は（実施例2）と同様のR. E. Gilesらの方法に準拠した。すなわち、ネンプタール（商標名：50mg/kg、i. p.、ペントバルビタールナトリウム）で麻酔し、食道及び気管にカニューレーションを行い、食道及び気管カニューレを人工呼吸器（換気量 6ml/kg、換気回数 60回/分、SN-480-7）に接続し、フローセンサー（Validyne DP45F（流速用）及びDP45P（圧力用）に接続）を介して、総合呼吸機能測定システム（PULMOS-II；M. I. P. S）により、メタコリン（100μg/mL、1.5分吸入）吸入後のRLungを測定した。メタコリンの吸入は、人工呼吸器に接続した超音波式ネブライザー（NE-U17；オムロン松坂）により人工呼吸下にて行った。

採用したRLungは、吸入前、メタコリン吸入ともに、各測定開始後1呼吸から30呼吸までの安定した値10呼吸分とし、そのRLungの平均値を算出した。なお、測定中の動物の胎動等によるRLungの異常値はこれらの計算には採用しなかった。RLungの増加率は以下の式で算出した。

肺抵抗の増加率(%) = $\frac{([\text{メタコリン吸入後のRLung}] - [\text{投与前RLung}])}{[\text{投与前のRLung}] \times 100}$

表 20

肺抵抗増加率 (%)

化合物	増加率 (%)	化合物	増加率 (%)
3 2	3 2	3 5 9	3 1
5 3	2 9	3 9 6	2 2
5 5	2 6	4 0 1	2 5
5 6	3 0	4 5 9	2 6
5 8	2 7	5 1 4	3 1
8 7	2 9	5 1 9	2 6
1 4 7	2 9	5 4 6	2 7
1 7 3	3 0	5 4 9	2 8
1 8 1	2 5	5 5 1	2 2
2 0 4	3 7	5 5 3	2 8
2 3 6	2 8	5 5 6	2 5
2 7 6	3 0	5 8 1	3 0
3 0 3	2 7	テオフィリン	2 6
3 0 9	3 4	コントロール群	6 0
3 3 0	2 2	無刺激群	0

以上の結果から、本発明の7-アミノキノリノン誘導体（投与量：30 mg / kg）は、既存薬であるテオフィリン（投与量：100 mg / kg）に対して、投与量が少ないにも拘らず、ほぼ同等か、或いはそれ以上の効果が確認され、オゾンの吸入により引き起こされた肺抵抗の増加を抑制することが明らかである。

（実施例5）（5%散剤）

本発明化合物 50 mg

乳糖 950 mg

1000 mg

化合物32、及び53の散剤の製造例を示す。乳鉢で、本発明化合物を粉碎し、それに乳糖を添加し、乳棒で粉碎しながら、充分混合し、化合物32及び53の5%散剤を製造した。

（実施例6）（10%散剤）

本発明化合物 100 mg

乳糖 900 mg

1 0 0 0 m g

化合物 2 3 6、及び 2 7 6 の散剤の製造例を示す。実施例 5 と同様の方法で化合物 2 3 6、及び 2 7 6 の 1 0 % 散剤を製造した。

(実施例 7) (1 0 % 顆粒剤)

本発明化合物	3 0 0 m g
乳糖	2 0 0 0 m g
でんぷん	6 7 0 m g
ゼラチン	3 0 m g

3 0 0 0 m g

化合物 3 0 3、3 0 9、3 3 0、及び 3 5 9 の顆粒剤の製造例を示す。乳鉢内で、本発明化合物を等量のでんぷんと混合粉碎した。これに乳糖、でんぷんの残分を加え混合した。別にゼラチン 3 0 m g に精製水 1 m l を加えて、加熱溶解し、冷後かき混ぜながらこれにエタノール 1 m l を加え、ゼラチン液としたものを調製し、先の混合物にゼラチン液を添加練合し、造粒した後、乾燥して整粒し、化合物 3 0 3、3 0 9、3 3 0、及び 3 5 9 の顆粒剤を製造した。

(実施例 8) (5 m g 錠)

本発明化合物	5 m g
乳糖	6 2 m g
でんぷん	3 0 m g
タルク	2 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 m g

1 0 0 m g / 錠

化合物 5 1 4、及び 5 1 9 の錠剤の製造例を示す。乳鉢内で上記配合の 2 0 倍量を用いて 5 m g 錠剤の製造をした。すなわち、本発明化合物 1 0 0 m g の結晶を粉碎し、それに乳糖及びでんぷんを加え混合する。1 0 % でんぷんのりを上記の配合体に加え練合し、造粒する。乾燥後、タルク及びステアリン酸マグネシウ

ムを混合し、常法により打錠して、化合物 5 1 4、及び 5 1 9 の錠剤を製造した。

(実施例 9) (10 mg カプセル剤)

本発明化合物	300 mg
乳糖	2000 mg
でんぷん	670 mg
ゼラチン	30 mg

3000 mg

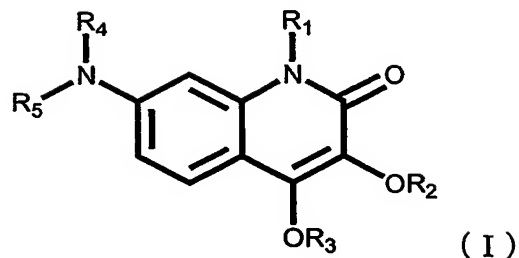
化合物 5 4 6、5 4 9、5 5 1、及び 5 5 3 のカプセル剤の製造例を示す。実施例 7 と同様の方法で顆粒を製造し、該顆粒 100 mg ずつをカプセルに充填して、化合物 5 4 6、5 4 9、5 5 1、及び 5 5 3 のカプセル剤を製造した。

産業上の利用の可能性

本発明の 7-アミノキノリノン誘導体、及び、その生理学的に許容される塩の少なくとも一方を有効成分とする薬剤は、高い安全性を有し、且つ、慢性閉塞性肺疾患に有効性を示すことから、慢性閉塞性肺疾患治療剤として医療上利用することができる。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



(式中、 R_1 は水素原子、又はアルキル基であり、 R_2 と R_3 は、各々水素原子、アシル基、アルキル基、又はアルケニル基から選ばれる基であり、 R_4 と R_5 は、各々、水素原子、アシル基、アルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基から選ばれる基である。)

で表される 7-アミノキノリノン誘導体、及び、その生理学的に許容される塩の少なくとも一方を有効成分とする慢性閉塞性肺疾患治療剤。

2. R_1 が水素原子、又は直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 1～10 のアルキル基である請求項 1 に記載の慢性閉塞性肺疾患治療剤。

3. R_2 と R_3 が、各々水素原子、アシル基、直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 1～10 のアルキル基、又は直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 2～10 のアルケニル基である請求項 1 に記載の慢性閉塞性肺疾患治療剤。

4. R_4 と R_5 が、各々水素原子、アシル基、直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 1～10 のアルキル基、又は直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 2～10 のアルケニル基、又はアラルキル基である請求項 1 に記載の慢性閉塞性肺疾患治療剤。

5. R_1 が水素原子、又は直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 1～10 のアルキル基であり、 R_2 と R_3 が、各々水素原子、アシル基、直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 1～10 のアルキル基、又は直鎖状もしくは枝分かれした炭素数 2～

10のアルケニル基であり、 R_4 と R_5 が、各々水素原子、アシル基、直鎖状もしくは枝分かれした炭素数1～10のアルキル基、又は直鎖状もしくは枝分かれした炭素数2～10のアルケニル基、又はアラルキル基である請求項1に記載の慢性閉塞性肺疾患治療剤。

6. R_2 が水素原子であり、 R_3 が直鎖状もしくは枝分かれした炭素数1～10のアルキル基、又は直鎖状もしくは枝分かれした炭素数2～10のアルケニル基である請求項5に記載の慢性閉塞性肺疾患治療剤。

7. R_2 が直鎖状もしくは枝分かれした炭素数1～10のアルキル基、又は直鎖状もしくは枝分かれした炭素数2～10のアルケニル基であり、 R_3 が水素原子である請求項5に記載の慢性閉塞性肺疾患治療剤。

8. R_4 が水素原子であり、 R_5 が水素原子、アシル基、直鎖状もしくは枝分かれした炭素数1～10のアルキル基、又は直鎖状もしくは枝分かれした炭素数2～10のアルケニル基、又はアラルキル基である請求項6～7のいずれか一つに記載の慢性閉塞性肺疾患治療剤。

9. R_5 がアシル基である請求項8に記載の慢性閉塞性肺疾患治療剤。

10. R_5 が置換基を有しても良いシンナモイル基からなるアシル基である請求項9に記載の慢性閉塞性肺疾患治療剤。

11. R_5 が4-ヒドロキシ-3-メトキシシンナモイル基、又は、3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモイル基である請求項10に記載の慢性閉塞性肺疾患治療剤。

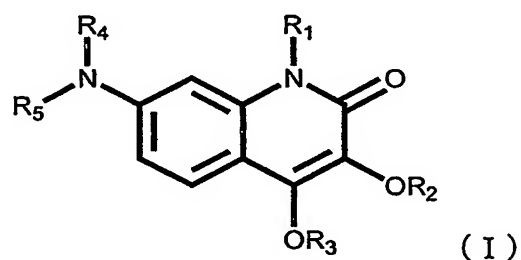
12. 慢性閉塞性肺疾患が、慢性気管支炎である請求項1に記載の慢性閉塞性肺疾患治療剤。

13. 慢性閉塞性肺疾患が、肺気腫である請求項1記載の慢性閉塞性肺疾患治療剤。

14. 慢性閉塞性肺疾患を治療するための、請求項1に記載の慢性閉塞性肺疾患治療剤の使用。

15. 請求項1に記載の慢性閉塞性肺疾患治療剤を用いる慢性閉塞性肺疾患の治療方法。

16. 一般式(I)



(式中、 R_1 は水素原子、又はアルキル基であり、 R_2 と R_3 は、各々水素原子、アシル基、アルキル基、又はアルケニル基から選ばれる基であり、 R_4 と R_5 は、各々、水素原子、アシル基、アルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基から選ばれる基である。)

で表される7-アミノキノリノン誘導体、及び、その生理学的に許容される塩の少なくとも一方の、慢性閉塞性肺疾患治療剤を製造するための使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011013

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D215/38, A61K31/4704, A61P11/00, A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D215/38, A61K31/4704, A61P11/00, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), EMBASE (STN), CAOLD (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN),
REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 9-255659 A (Dainippon Ink And Chemicals, Inc.), 30 September, 1997 (30.09.97), Full text & EP 785190 A2 & US 5942521 A & US 6114352 A & AU 9710184 A & KR 97059167 A & CN 1275564 A & CN 1163268 A & TW 445258 A & CA 2195031 A	1-13, 16
Y	AOKI, Y. et al., Inhibitory effect of a novel quinolinone derivative, TA-270, on asthmatic inflammatory responses in sensitized guinea pigs, European Journal of Pharmacology, 2000, Vol.409, No.3, pages 325 to 330, full text	1-5, 7-13, 16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 August, 2004 (19.08.04)

Date of mailing of the international search report

14 September, 2004 (14.09.04)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011013

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JOHN E.REPINE et al., Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1997, Vol.156, pages 341 to 357; full text	1-5,7-13,16
Y	Yasuyuki YOSHIZAWA, Megumi SAWADA, "Steroid-yaku no Tsukaikata", medicina, 1993, Vol.30, No.12, pages 2148 to 2149	1-13,16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011013

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14, 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 14 and 15 pertain to method for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet.)
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011013

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D 215/38, A61K 31/4704,
A61P 11/00, A61P 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D 215/38, A61K 31/4704,
A61P 11/00, A61P 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), EMBASE (STN),
CAOLD (STN), BIOSIS (STN),
MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 9-255659 A (大日本インキ化学工業株式会社) 1997. 09. 30, 全文 & EP 785190 A2 & US 5942521 A & US 6114352 A & AU 9710184 A & KR 97059167 A & CN 1275564 A & CN 1163268 A & TW 445258 A & CA 2195031 A	1-13, 16
Y	AOKI, Y. et al., Inhibitory effect of a novel quinolinone derivative, TA-270, on asthmatic inflammatory responses in sensitized guinea pigs, European Journal of Pharmacology, 2000, Vol. 409, No. 3, p. 325-330, 全文	1-5, 7-13, 16

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 08. 2004

国際調査報告の発送日

14. 9. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

新 留 素 子

4 P 3436

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JOHN E. REPINE et al., Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1997, Vol. 156, p. 341-357, 全文	1-5, 7-13, 16
Y	吉澤靖之・澤田めぐみ, ステロイド薬の使い方, medicina, 1993, Vol. 30, No. 12, p. 2148-2149	1-13, 16

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 14、15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲14、15は、人の身体の治療による処置方法であり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。